

Eredeti közlemény

Külső ellenpulzációs pumpakezelés: egy régi-új módszer a refrakter angina kezelésében – Az első magyarországi eredmények

Péter Andrea,
Barta Judit,
Édes István

Debreceni Egyetem Orvos és
Egészségtudományi Centrum,
Kardiológiai Klinika, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Péter Andrea
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.
E-mail: apeter@med.unideb.hu

A külső ellenpulzációs pumpa (ECP) egy non-invazív, nem gyógyszeres terápia a tünetes krónikus koronáriabetegek kezelésében. Az ECP terápia lényege a diasztolés augmentáció és a szisztolés unloading, melynek hemodinamikai eredményeként javítja a keringést számos területen, különös tekintettel a diasztolés koronária perfúzióra. Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy az ECP kezelés krónikus koszorúér betegségben hogyan befolyásolja a betegek életminőségét, a különböző szisztolés és diasztolés echocardiographiás paramétereket illetve bizonyos laborparamétereket. Tizennégy olyan krónikus koszorúér betegségben szenvedő beteget kezeltünk (35×1 óra), akiknek az eddig alkalmazott gyógyszeres és invazív terápia mellett is mellkasi fájdalmaik voltak (CCS III–IV). 35×1 órás kezelést követően vizsgáltuk a szisztolés és diasztolés echocardiographiás paramétereket, a mellkasi fájdalom változását, a vesefunkciót, a BNP-t és egyéb laborparamétereket, valamint az életminőséget. Az ECP kezelés hatására szignifikánsan javult a szisztolés balkamra-funkció (EFpre: $49,29 \pm 1,93\%$ EFpost: $55,43 \pm 2,25\%$; $p=0,0005$), és a szöveti doppler s értéke (spre: $0,26 \pm 0,013$ m/s spost: $0,31 \pm 0,016$ m/s; $p<0,0001$). A diasztolés funkció több mutatója is előnyösen változott, szignifikánsan nőtt a késői diasztolés transzmitrális sebesség (A) (Apre: $0,67 \pm 0,035$ m/s Apost: $0,83 \pm 0,026$ m/s; $p<0,0001$), szignifikánsan csökkent az E/A arány (pre: $0,90 \pm 0,066$ post: $0,715 \pm 0,058$; $p=0,0014$). A longitudinális rostok szisztolés funkcióját jellemző MAPSE (pre: $19,21 \pm 0,66$ mm post: $22,79 \pm 0,77$ mm; $p<0,0001$) és TAPSE (pre: $22,50 \pm 1,30$ mm post: $25,71 \pm 1,26$ mm; $p<0,0001$) érték is szignifikánsan javult. A kezelés hatására csökkent a CCS angina osztály, jellemzően III-ról I-re vagy 0-ra. A kezelés mellett javult a GFR (pre: $80,79 \pm 3,16$ ml/perc post: $84,07 \pm 2,74$ ml/perc; $p=0,005$), csökkent a BNP (pre: $23,23 \pm 5,90$ pmol/l post: $17,26 \pm 4,91$ pmol/l; $p=0,0256$) és kifejezett javulást mutatott ez életminőség score (pre: $16,36 \pm 0,89$ pont post: $27,86 \pm 0,84$ pont; $p<0,0001$). Eredményeink alapján az ellenpulzációs pumpa kezelés egy hatásos, biztonságos és jól tolerálható kezelési módot jelenthet a krónikus koszorúérbetegeknek, mely javítja a szisztolés és diasztolés bal kamra funkciót, a vesefunkciót, csökkenti a mellkasi fájdalmakat és javítja az életminőséget.

External counter pulsation therapy: The old and new method in the treatment of refractory angina pectoris – First Hungarian results

External counter pulsation (ECP) therapy is a non-invasive and non-pharmacological technique for the treatment of patients with symptomatic chronic ischemic coronary artery disease (CAD). Briefly, ECP largely improves the general blood circulation (especially the coronary flow) by diastolic pressure augmentation and systolic unloading. A clinical study was organized to examine the efficacy of ECP on left ventricular systolic and diastolic echocardiography parameters, quality of life and blood chemistry in patients with chronic CAD. Altogether, in 14 chronic CAD patients with symptoms of refractory angina (CCS III–IV), despite pharmacotherapy and coronary revascularization, ECP therapy was initiated (35 times 1 hour). ECP therapy resulted in significantly improved systolic left ventricular function (EF: $49.29 \pm 1.93\%$ vs. $55.43 \pm 2.25\%$, $P=0.0005$; tissue Doppler s wave: 0.26 ± 0.013 m/s vs. 0.31 ± 0.016 m/s, $P<0.0001$ at the beginning of the therapy [Pre] and following treatment [Post], respectively). Examination of the diastolic functional parameters revealed significant improvements, the late diastolic transmitral flow velocity was increased (0.67 ± 0.035 m/s vs. 0.83 ± 0.026 m/s, $P<0.0001$ at Pre and Post, respectively), the E/A ratio (0.90 ± 0.066 vs. 0.715 ± 0.058 , $P=0.0014$ at Pre and Post, respectively). The systolic functional parameters of the longitudinal fibers (MAPSE and TAPSE) improved significantly upon ECP treatment (MAPSE: 19.21 ± 0.66 mm vs. 22.79 ± 0.77 mm, $P<0.0001$; TAPSE: 22.50 ± 1.30 mm vs. 25.71 ± 1.26 mm, $P<0.0001$ at Pre and Post, respectively). ECP treatment significantly improved the CCS angina functional class and the quality of life (16.36 ± 0.89 points vs. 27.86 ± 0.84 points, $P<0.0001$ at Pre and Post, respectively). Moreover, GFR and BNP values were also significantly better following treatment (GFR: 80.79 ± 3.16 ml/min vs. 84.07 ± 2.74 ml/min, $P=0.005$ and BNP: 23.23 ± 5.90 vs. 17.26 ± 4.91 , $P=0.0256$ at Pre and Post, respectively). Our data indicate that ECP is an effective and safe therapy for the treatment of symptomatic chronic ischemic CAD to improve systolic and diastolic left ventricular functions, the kidney function and quality of life.

Kulcsszavak:

külső ellenpulzációs pumpa,
diasztolés augmentáció, kollaterális
perfúzió, balkamra-funkció,
szöveti Doppler

Keywords:

external counter pulsation,
diastolic pressure augmentation,
collateral circulation, left ventricle
function, tissue Doppler

A külső ellenpulzációs pumpa- (ECP) kezelés egy noninvaszív keringéstámogató módszer, amely az aerob fizikai terhelésre hasonlít. Az USA-ban már évtizedek óta alkalmazzák kiegészítő terápiaként a refrakter angina és a szívelégtelenség kezelésében (1). Irodalmi adatok alapján az ECP-kezelés javítja a hemodinamikai paramétereket. Javul a vénás visszaáramlás, emeli a szív preloadját, növeli a cardiac outputot, csökkenti a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát (2). Javul továbbá az endothelfunkció (3–8), a koronária-kollateralizáció (9–13) és a kamrafunkció (14). Számos kisebb-nagyobb multicentrikus vizsgálat igazolta a konzekvensen pozitív klinikai választ a mellkasi fájdalmak csökkentésében (15), a nitráthasználathoz (16), a javuló terhelési toleranciában (17), az életminőségben és növelte a terhelés-indukálta ST-szegment-depresszió eléréséhez szükséges időt (18). Kimutatható volt a javulás reverzibilis perfúziós defektusokban is (17, 18). A fentiek alapján az American Heart Association *II.b osztály B-szintű evidencia* mellett javasolja ezt a terápiát a refrakter angina pectoris kezelésére (19). ECP-kezelésen átesett betegekről echokardiográfiai adatok csak kis számban kerültek közlésre (14, 20). Továbbá Magyarországon az ECP eddig nem volt elérhető, alkalmazása ezáltal nem volt része a refrakter angina, illetve a szívelégtelenség kezelésének. Ezért célul tűztük ki, hogy a DEOEC Kardiológiai Klinika válogatott refrakter anginában szenvedő és/vagy szívelégtelen betegein igazoljuk az ECP-kezelés hatékonyságát a klinikai tünetek, az echokardiográfiai paraméterek, a laboreredmények és az életminőség vizsgálata révén.

Módszerek

Betegbeválasztás

A vizsgálatba a DEOEC Kardiológiai Klinika 14 olyan fekvő- vagy járóbetege került bevonásra, akik koronarográfiával igazolt krónikus koszorúérbetegek voltak, és a guideline-ok által javasolt optimális gyógyszeres kezelés, koronária-angioplasztika, illetve stentbeültetés, műtéti revaszkularizáció (CABG) ellenére is refrakter mellkasi fájdalmaik jelentkeztek (Canadian Cardiovascular Society [CCS] II–IV. angina osztály) és/vagy mérsékelt csökkenő szisztolés baltamra-funkció volt igazolható (ejekciós frakció [EF] $\geq 35\%$). A 14 betegből 5 nő és 9 férfi volt, az átlagéletkoruk: 56,6 év. A betegek jellemzően többszörös kardiovaszkuláris rizikófaktorral és korábbi kardiális történésekkel rendelkeztek (1. táblázat). Beválasztás előtt screening tesztként részletes anamnézis- és státusfelvétel, hasi ultrahang, EKG, echokardiográfia és részletes laborvizsgálat történt. A kizárási kritériumokat az 2. táblázatban tüntettük fel.

A betegek optimális gyógyszeres terápiáját a kezelés érdekében érdemben nem változtattuk a kezelési periódusban, de néhány esetben egyszeri béta-blokkoló vagy

1. táblázat. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása

Betegjellemzők	Eset/összes beteg
Hipertónia	12/14
Diabétesz	3/14
Magas koleszterinszint	12/14
Dohányzás	2/14
Perifériás érbetegség	3/14
Szívinfarktus az anamnézisben	8/14
Szívelégtelenség az anamnézisben	4/14
Korábbi koronária-intervenció	13/14
Korábbi műtéti revaszkularizáció	3/14

vérnyomáscsökkentő adására kényszerültünk a normotenzio vagy normofrekvencia érdekében, amely a kezelés hatékonysága szempontjából alapvető. A kezelés előtt minden beteg szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesült és aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A vizsgálat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) engedély birtokában történt (száma: 01920/2013/OTIG).

ECP-kezelés

Az ECP-kezelés lényege, hogy EKG kapuzott alsó végtagi kompressziót végzünk 3 pár pneumatikus mandzsetta (a csípőn, a combon és a lábszáron) levegővel történő szekvenciális felfújásával disztáltól proximál felé kora diasztolében, majd gyors defláció következik a szisztolés előtt. Hasonlóan az intraaortikus ballonpumpához (IABP), a gyors infláció emeli a proximális

2. táblázat. Az ECP-kezelés kizárási kritériumai

- × Aorta descendens aneurizma
- × Bármilyen fokú aortaregurgitáció jelenléte
- × Akut miokardiális infarktus
- × Akut kardiális dekompenzáció, tüdőödéma
- × Hemodinamikailag jelentős ritmuszavar (pitvarfibrilláció, kamrai tachycardia)
- × Nem kontrollált hipertónia
- × INR ≥ 3
- × Súlyos alsó végtagi okklúzív érbetegség
- × Klinikailag releváns vagy major vérzés
- × Akut thrombophlebitis
- × Akut stroke
- × Akut lázas állapot
- × EF $< 35\%$
- × Alsó végtagi súlyos bőrbetegség vagy fekély
- × Alá nem írt beleegyező nyilatkozat

diasztolés artériás nyomást- diasztolés augmentáció, míg a gyors defláció csökkenti a szisztolés nyomást – szisztolés unloading, amely hatás megjelenik az aortában és a koronáriákban. Eltérően az IABP-tól, az ECP-kezelés javítja a vénás visszaáramlást és így növeli a cardiac outputot. Ez a hemodinamikai hatás javítja a keringést számos területen, de főleg a koronária-cirkulációt. Ezt a hatást noninvazív módon monitorozhatjuk ujjpletizmográf segítségével, a csúcs diasztolés amplitúdó és a csúcs szisztolés amplitúdó arányának a meghatározásával. A kezelés szempontjából optimális az 1,5-2 közötti arány elérése. A komputer kontrollált pneumatikus rendszer kezelés paramétereinek finom beállítása a gyakorlatban úgy történt, hogy az ECP-kezelés elején felvettünk egy EKG és egy ujj pulzoximetriás pulzuszgörbét. A megjelenő pulzushullám forma segítségével követtük nyomon az ellenpulzáció mértékét a kezelés során. Nem augmentált esetben a szisztolés nyomás magasabb, mint a diasztolés nyomás. A nem augmentált görbe leszálló szárán levő megtöretés, a dicot notch, az aortabillentyű zárását jelenti és a diasztolé kezdetét. Az ECP-kezelés a diasztolés nyomást augmentálja a szisztolés nyomás fölé. Terápiás augmentációt akkor érünk el, ha a csúcs diasztolés nyomás meghaladja a szisztolés nyomást (21).

Study protokoll

A betegeknél 35×1 órás kezelést alkalmaztunk, 7 hét alatt (általában heti 5 alkalommal). Három betegnél a 35 kezelés napi 2×1 óra lebontásban került elvégzésre technikai okok miatt (pl. nehezen megoldható a kezelésre eljárás), amely szintén elfogadott kezelési mód. Biztonsági okból a már említett EKG mellett az ECP-kezelés alatt folyamatosan monitoroztuk a pulzust, az oxigénszaturációt és noninvazív módon a vérnyomást. A kezelési sor megkezdése előtt és a 35. kezelés után ellenőriztük a vérképet, a máj- és vesefunkciót. A kezelés hatásosságának megítélésében a 3. táblázatban feltüntetett paraméterek monitorozása nyújtott segítséget, amelyeket a kezelés során folyamatosan és az azt követő órában rögzítettük. Vizsgálatunk primer végpontja a bal kamrai EF változása volt. Másodlagos végpont az egyéb echokardio-

3. táblázat. A kezelés során monitorozott paraméterek

- × Vérnyomás
- × Pulzus
- × Oxigénszaturáció
- × Ujj pulzoximetriás nyomásgörbe és annak amplitudó aránya
- × Klinikai állapot
- × Testsúly

gráfias paraméterek (mitralis beáramlás E, A, E/A, E/e, szöveti doppler e', a', s, MAPSE, TAPSE) változása, a mellkasi fájdalom változása CCS-osztályozás szerint, laborparaméterek változása (vesefunkció, BNP) és az életminőségi paraméterek változása volt. Felnőttek (>18 év) szérum kreatinin (Scr) vizsgálatának kérésékor a DEOEC központi laboratóriuma az Scr értéken túl automatikusan megadja az eGFR értékét. A számítást a mért Scr, a beküldőlapen szereplő életkor és nem alapján a CKD-EPI-képlettel végezték az alábbiak szerint: nők, ha Scr <62 μmol/l; eGFR = 144×(Scr/61,6) – 0,329 × (0,993) kor; nők, ha Scr > 62 μmol/l; eGFR = 144×(Scr/61,6) – 1,209 × (0,993) kor; Férfi, Scr <80 μmol/l; eGFR = 141×(Scr/79,2) – 0,411 × (0,993) kor; Férfi, Scr >80 μmol/l; eGFR = 141×(Scr/79,2) – 1,209×(0,993) kor. A GFR-EPI 90 ml/perc alatt adható meg pontosan, e felett a leletben a eGFR >90 ml/perc/1,73 m² jelölés ajánlott. Az eGFR-t a laboratórium egész számként, ml/perc/1,73 m² adja meg, amely már a testfelszínre korrigált GFR-érték.

Echokardiográfias vizsgálatok

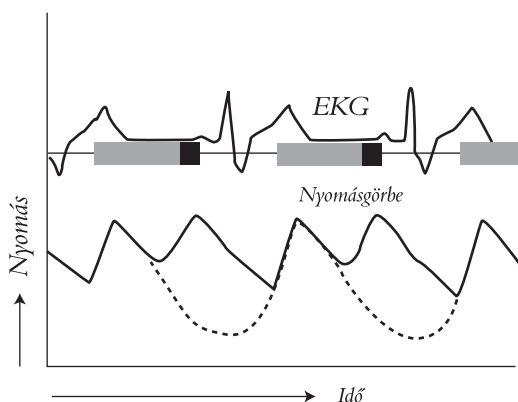
Echokardiográfias vizsgálataink Sequoia Accuson echo készüléken történtek az ECP-kezelési sor megkezdése előtt és 35. kezelést követően. A méréseket 1 vizsgáló végezte 3 mérés átlaga alapján. Válogatott bal kamrai diasztolés és szisztolés paramétereket vizsgáltunk. A bal kamra diasztolés funkció vizsgálata a konvencionális pulzus Doppler-módszerrel meghatározott mitralis beáramlás korai (E) és késői (A) transmitralis diasztolés sebességek, E/A arány, decelerációs idő (DT) és E/e' (szöveti Doppler) arány alapján történt. A bal kamrai EF meghatározása a Simpson's módszerrel, pontos endokardiális határdetektálással történt. A szívizom szöveti Doppler-vizsgálatokat a laterális mitralis annulusban végeztük, amely során meghatároztuk a csúcs szisztolés sebességet (s), csúcs korai (e'), csúcs késői diasztolés (a') sebességet. M-mód módszerrel mértük a mitralis és tricuspidalis annulus longitudinális elmozdulását (MAPSE, TAPSE).

Életminőség kérdőív

Az életminőség (quality of life [QoL]) kérdőív összeállítása az ECP-szoftver protokoll szerint a vitalitás, terhelhetőség, mellkasi fájdalom, nitráthasználat, légszomj, lábdagadás és alvásról feltett kérdések alapján történt. A kérdőívet a kezelési sor előtt és a kezelés végén töltötték ki a betegek sajátkezőleg, név nélkül. Minimum pontszám: 10 pont, maximum pontszám: 30 pont.

Statisztikai analízis

Az adatok elemzéséhez Student-féle páros t-próbát alkalmaztunk. Az eredmények átlag±S.E.M. vannak feltüntetve. A p<0,05 értéket tekintettük szignifikánsnak.



1. ábra. Az ábra felső részén egy kezelt beteg EKG-görbéje látható. A világosszürke téglalapok azt az időszakot jelölik, amikor a mandzsetták fel vannak fújva (inflációs periódus). A sötétszürke téglalapok a mandzsetták leengedésének idejét (deflációs periódus) mutatják. Az ábra alsó része az új pulzoximetriás görbét ábrázolja az idő függvényében kezelés alatt (augmentációs görbe, folytonos vonal) és kezelés nélkül (pontosított vonal)

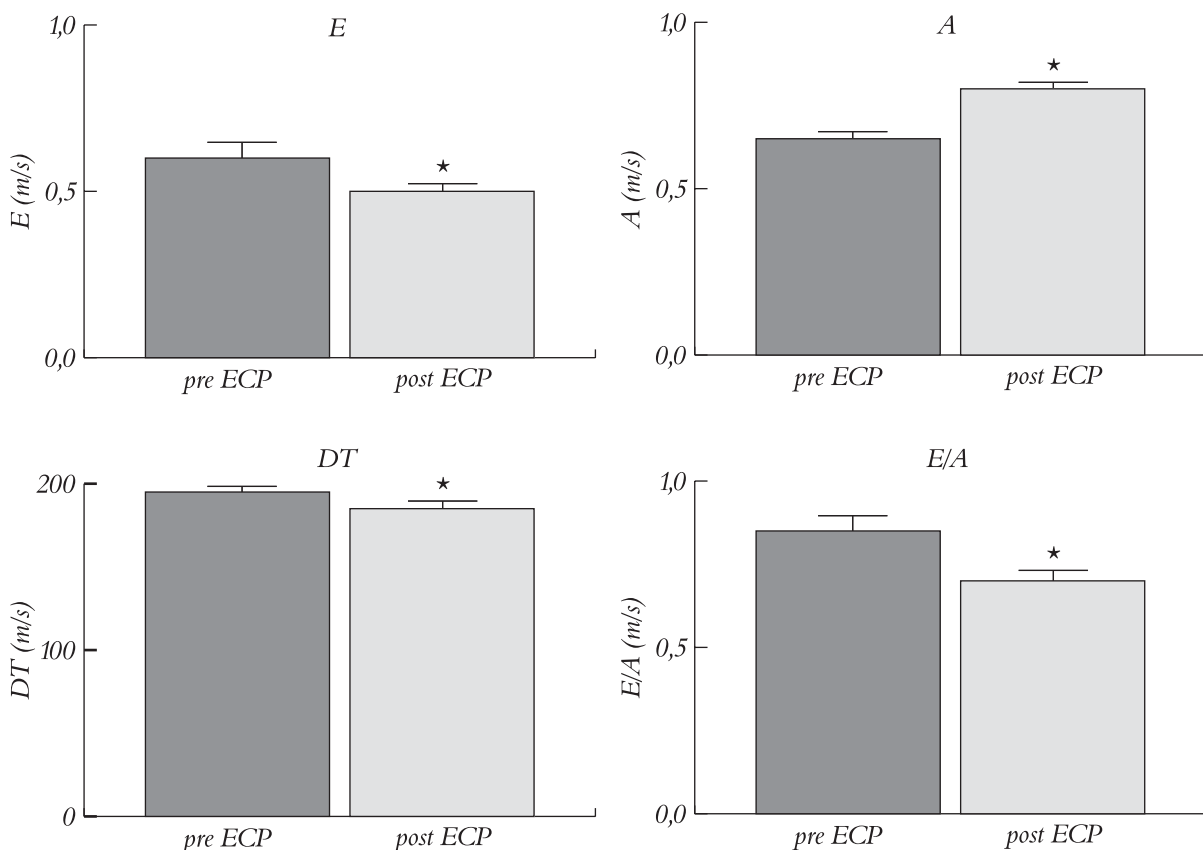
Eredmények

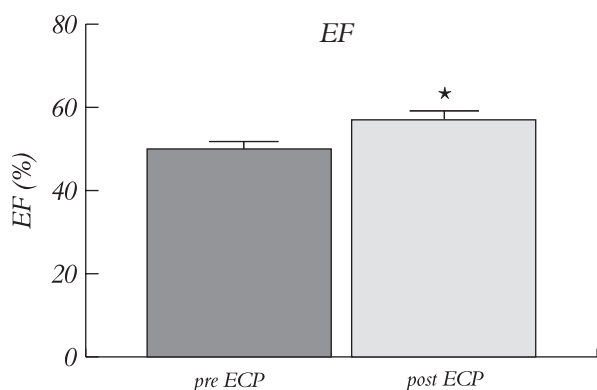
Az ECP-kezelés elején felvett EKG-görbét és az új pulzoximetriás görbét az 1. ábra mutatja. Látható, hogy nem augmentált esetben a szisztolés nyomás magasabb, mint a diasztolés nyomás (alsó panel pontosított vonal). Mandzsetták inflációjának és deflációjának megfelelő időzítésével sikerült elérnünk a diasztolés nyomás augmentációját a szisztolés nyomás fölé – ezt a nyomásgörbe alakjának megváltozása jól mutatja (alsó panel folytonos vonal) – valamint a szisztolés unloadingot. A csúcs diasztolés és csúcs szisztolés amplitúdók arányát nézve el tudtuk érni azt az optimális beállítást, ami a kezelés hatásosságának alapfeltétele. A kezelésbe bevont 14 beteg mind végigcsinálta a 35 kezelést, önkéntes visszalépés nem volt és nemkívánatos esemény miatt sem kellett megszakítani a kezelést.

Echokardiográfiás eredmények

Az ECP-kezelés hatására a bal kamrai diasztolés funkció szignifikáns javulást mutatott. Csökkent a korai diasztolés transmitralis beáramlási sebesség (E) (pre:

2. ábra. A diasztolés paraméterek változása ECP-kezelés hatására. E: korai transmitralis diasztolés sebesség, A: késői transmitralis diasztolés sebesség, DT: decelerációs idő. * $p < 0,05$. Szignifikáns növekedést detektáltunk a bal kamrai szisztolés funkcióban; a bal kamrai E-kezelés előtt $49,29 \pm 1,93\%$ volt, a kezelés után $55,43 \pm 2,25\%$ lett, $p = 0,0005$ (3. ábra)





3. ábra. A bal kamrai ejekciós frakció (EF) változása ECP-kezelés hatására. * $p < 0,05$

0,607 \pm 0,044 m/s post: 0,536 \pm 0,025 m/s; $p=0,0354$), nőtt a késő diasztolés transmitralis beáramlási sebesség (A) (pre: 0,67 \pm 0,035 m/s post: 0,83 \pm 0,026 m/s; $p < 0,0001$) (2. ábra), az E/A szignifikáns csökkenést mutat (pre: 0,90 \pm 0,066 post: 0,715 \pm 0,058; $p=0,0014$), és a DT is szignifikánsan csökkent (pre: 195,14 \pm 6,08 msec post: 185,93 \pm 6,82 msec; $p < 0,0001$).

A szöveti Doppler-vizsgálatok alapján a laterális annulus e' sebesség szignifikánsan nőtt a kezelés eredmé-

nyeként (pre: 0,222 \pm 0,017 m/sec post: 0,264 \pm 0,023 m/sec; $p=0,0006$), míg az a' sebesség csökkent (pre: 0,244 \pm 0,017 m/s post: 0,205 \pm 0,014 m/s; $p=0,0029$), az E/e' csökkenő tendenciát mutatott (pre: 3,68 \pm 0,371 post: 2,475 \pm 0,158; $p=0,0008$). A szisztolés funkció javulását jelzi a laterális annulus s' sebességének szignifikáns növekedése is (pre: 0,255 \pm 0,013 m/s post: 0,314 \pm 0,016 m/s; $p < 0,0001$) (4. ábra).

A MAPSE is szignifikánsan javult az ECP-kezelés mellett (pre: 19,21 \pm 0,66 mm post: 22,79 \pm 0,77 mm; $p < 0,0001$) és hasonlóan viselkedett a TAPSE is (pre: 22,50 \pm 1,30 mm post: 25,71 \pm 1,26 mm; $p < 0,0001$), amelyek a bal és a jobb kamrai longitudinális rostok kontraktilitásának javulását jelzik.

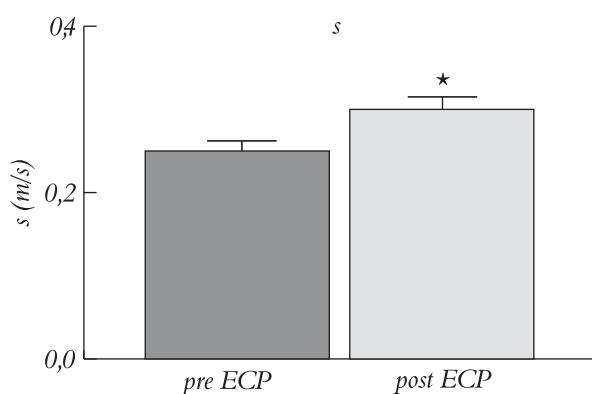
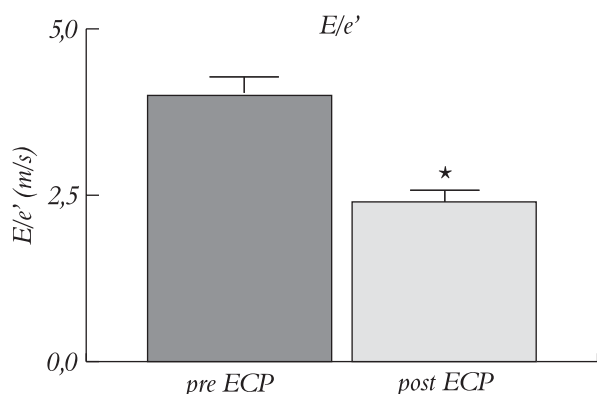
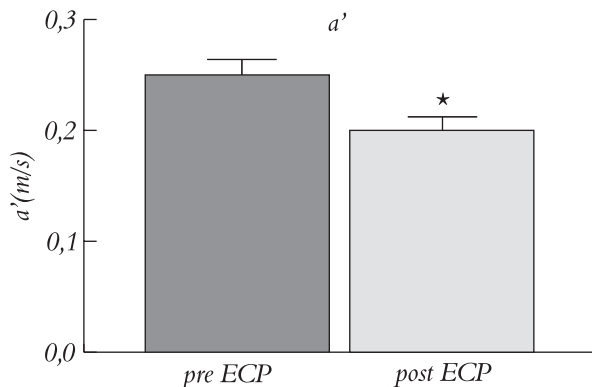
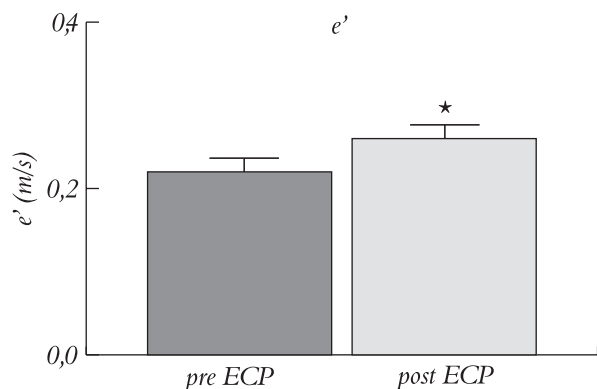
CCS angina osztály

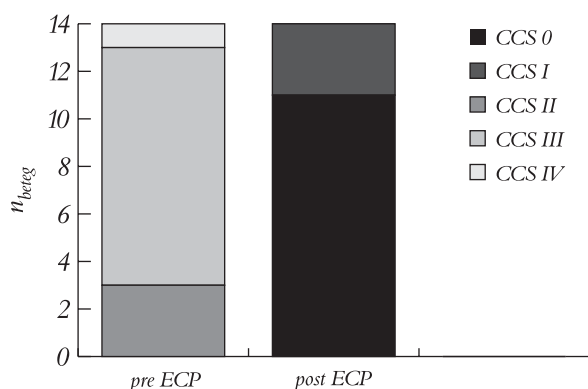
Az ECP-kezelés kiváló eredményeket hozott az angina csökkentésében, a CCS III–IV-es angina osztályból I-es vagy anginamentes állapot alakult ki (5. ábra).

GFR

A vesefunkciót jellemző GFR-értékek alapján szignifikánsan javult a vesefunkció (pre: 80,79 \pm 3,16 ml/perc post: 84,07 \pm 2,74 ml/perc; $p=0,005$).

4. ábra. A szöveti Doppler-értékek változása ECP-kezelés hatására. e' : csúcs korai diasztolés sebesség, a' : csúcs késői diasztolés sebesség, E/e' : korai transmitralis diasztolés sebesség/csúcs korai diasztolés sebesség, s : csúcs szisztolés sebesség, * $p < 0,05$





5. ábra. A CCS szerinti anginaosztályok a kezelés előtt (preECP) és az ECP-kezelések után (postECP)

BNP

A betegek között csak 4 anamnézisében szerepelt a szívelégtelenség, ezek közül egy esetben mértünk szignifikánsan emelkedett BNP-szintet. Ennél a betegnél a kiinduláskor mért 226 pmol/l érték a kezelés végére 67 pmol/l-re csökkent. A többi beteg BNP-szintje a normál körüli tartományban volt, adataikat összegezve kezeltük. A kiindulási BNP-érték $23,23 \pm 5,91$ pmol/l volt, a kezelés végén $17,26 \pm 4,91$ pmol/l értéket mértünk, amely ugyan a normáltartományon belül, de szignifikáns csökkenést jelent, $p=0,0255$.

QoL kérdőív

A betegek által saját kezűleg kitöltött kérdőívek alapján a betegek elégedettek voltak a kezeléssel, életminőségük javult (pre: $16,36 \pm 0,89$ pont post: $27,86 \pm 0,84$ pont $p<0,0001$).

A biztonságossági laborparamétereket a kezelés nem befolyásolta: GOT preECP: $26,0 \pm 2,67$ U/l postECP: $25,64 \pm 2,58$ U/l; $p=0,8278$, GPT preECP: $32,64 \pm 4,61$ U/l postECP: $32,21 \pm 4,23$ U/l; $P=0,8680$, Hgb preECP: $144,79 \pm 2,30$ g/l postECP: $146,43 \pm 2,32$ g/l; $p=0,4895$.

A fentiekén kívül számos egyéb pozitív változást is detektáltunk betegeinken, így a fejfájás megszűnése, impotencia és inkontinencia javulása, vízajtóigény csökkenése, terhelhetőség javulása.

Megbeszélés

Tizennégy refrakter anginás krónikus koszorúérbeteg ECP-kezelése során igazoltuk, hogy az ECP-kezelés hatására javul a globális szisztolés balkamra-funkció, amelyet két paraméterrel is jellemeztünk (Simpson EF és mitralis laterális annulus s sebesség), valamint javultak a bal és jobb kamra longitudinális rostok funkciójára jellemző, jól reprodukálható paraméterek (MAPSE, TAPSE). Eredményeink jól korrelálnak *Esmaeilzadeh és munkatársai* eredményeivel, akik hasonló ECP-kezelési

protokollt alkalmaztak NYHA III–IV. osztályú katéteres és műtéti revaszkularizációra alkalmatlan koronáriabetegeken (14). Munkacsoportjuk szintén az EF javulásáról ($40,25 \pm 12,72\%$ vs. $46,25 \pm 12,97\%$; $p<0,001$) és a szöveti Doppler-értékek előnyös változásáról számolt be. Javult a globális és regionális bal kamra szisztolés és diasztolés funkció. *Urano és munkatársai* ugyan nem tudtak érdemi EF növekedést kimutatni, azonban a diasztolés funkció szignifikánsan javult (18). Ennek magyarázatául hemodinamikai és szcintigráfias vizsgálataik szolgálnak, szívkatéteres invazív mérési eredményeik alapján ECP-kezelést követően szignifikánsan csökkent a bal kamrai végdiasztolés nyomás egyéb invazív mérési eredmények (pulmonalis kapillaris éknyomás, arteria pulmonalis középnyomás, jobb pitvari középnyomás, szívindex, EF, bal kamrai végszisztolés volumenindex, bal kamrai végdiasztolés volumenindex, pulmonalis vaszkuláris rezisztencia index, szisztémás vaszkuláris rezisztencia index) és a szívfrekvencia szignifikáns változása nélkül. Radionuklid szcintigráfias eredmények alapján szignifikánsan nőtt a bal kamra maximális töltési ráta (EDV/sec) és csökkent a maximális töltési ráta eléréséhez szükséges idő. A plazma BNP-szint pedig pozitív korrelációt mutatott a bal kamrai végdiasztolés nyomással és negatív korrelációt a maximális töltési ráta. Meg kell említenünk, hogy az általunk mért diasztolés paraméterek (E, A, E/A, DT) kiinduláskor pszeudonormalizációt mutattak. A kezelés hatására az E-sebesség csökkent, az „A” transmitralis sebesség nőtt, a mitralis beáramlási görbe normalizálódott és az E/A csökkent. A szöveti Doppler „e” sebesség érzékenyen jelezte a diasztolés funkció javulását, az E/e’ csökkenése a normáltartományon belül volt megfigyelhető.

Vizsgálatunk során azt is igazoltuk, hogy az ECP-kezelés eredményeként javul a CSS anginaosztály. A betegek mellkasi fájdalmai jelentősen csökkentek vagy megszűntek a kezelés hatására, továbbá a QoL-pontszámok az életminőség javulását tükrözik. *Esmaeilzadeh és munkatársai* a NYHA-osztályok csökkenését észlelték (14), azonban a QoL felmérésére nem terjedt ki a vizsgálatuk.

Új megfigyelésnek számít, hogy ECP-kezelést követően javul a vesefunkciót jellemző GFR-érték továbbá csökken a szívelégtelenség markerének, a BNP-nek a szintje. Betegeink elsősorban refrakter anginás betegek voltak és nem szívelégtelenek, bár 4 beteg kórelőzményében szerepelt szívelégtelenség. Azonban az ECP-kezelést kompenzált, euvolemiás állapotban végeztük, így nem meglepő, hogy a legtöbb betegnél kiinduláskor is normál vagy normál közeli BNP-értékeket mértünk. Mindemellett minden esetben azt tapasztaltuk, hogy a kezelés utáni érték alacsonyabb lett a kiinduláshoz képest. Ha különvesszük a 4 szívelégtelen beteget, akkor azt láthatjuk, hogy az EF

javulása ebben a csoportban is egyértelmű volt (preECP: $41,7 \pm 1,1\%$ postECP: $48,5 \pm 0,9\%$). Továbbá a BNP ebben a csoportban még kifejezettebben csökkent (pre: $79,6 \pm 2,8$ pmol/l post: $33,75 \pm 2,2$ pmol/l) és hasonló igaz a töltőnyomást jelző E/e' értékre is (preECP: $5,5 \pm 1,3$ postECP: $3,0 \pm 1,4$). A kezelést ez a szűk betegcsoport is igen jól tolerálta, a kezelés alatt vagy azt követően szövődményt ebben a betegcsoportban sem észleltünk.

Fontos továbbá az a megfigyelésünk is, hogy a biztonságossági paraméternek számító GOT, GPT és Hgb nem változott, a GFR pedig mint említettük javult. Ez a megfigyelés minden betegre igaz.

Az ECP-kezelés klinikai hatásosságában számos mechanizmus szerepet játszhat. Az endothelfunkcióra kifejtett hatás szerepére utal, hogy a kezelés során javul a szervek vérrellátása, nő az endotheliális csúcs diasztolés artériás shear stressz, amely kifejezett stimulust jelent az endotheliális NO-termelődésre és a vazodilatációra és csökkenti az endotelin-1 felszabadulást, ezáltal javítja az endothel-diszfunkciót. Úgy tűnik, hogy a kezelést követően és az első hónapban is kimutathatóan nő a plazma NO (36 óra után 62%-kal, 3 hó után 12%-kal), csökken a plazma angiotenzin-II-szint koronáriabetegekben (36 óra után 36%-kal, 3 hó után 11%-kal) (4). A kezelés hatására fokozódó shear stressz, experimentális sertésmoделlben csökkentette a patológias sejtváltozásokat, a sejtproliferációt, az extracelluláris matrix képződést, a simaizomsejt-proliferációt és migrációt és az intima-hiperplázia kialakulását valamint aktiválta az endotheliális NO-szintet. Valószínűsíthető a proinflammatorikus gének expressziójának down-regulációja is, amely az ateroszklerózis folyamatának lassulását eredményezheti (5). A kezelés hatékonysága nemcsak az ECP-eszközzel összefüggő faktoroktól függ, mint a mandzsetta inflációs nyomás, az infláció/defláció ideje, de betegspecifikus jellemzőktől is, mint az artériás falmerevség (stiffness). Az artériás falmerevséget befolyásolja az artériafal funkcionális állapota, a rendelkezésre álló endothel-eredetű NO. Az endothel-diszfunkció összefügg az emelkedett artériás stiffness-szel (6). Az ECP-kezelés 30%-kal javítja az artériás falmerevséget (7), *Brait és munkatársai* pedig kimutatták a javuló brachialis (+51%) és femoralis (+30%) artériás flow-mediált dilatációt (8).

Az ECP-kezelés a koronária-kollaterálisokra is hatással van, a javuló kollaterális perfúzió egyben jelenti a nyitott preformált kollaterálisok expanszióját és új kollaterálisok megjelenését. Az iszkémia mellett a fokozott endotheliális shear stressz nagy stimulust jelent a kollaterálisok kifejlődésében és megerősödésében, az arteriogenezisben és az angiogenezisben. Az ECP-kezelés direkt módon emeli a diasztolés nyomást és flow-t és indirekt módon a vazodilatátor NO felszabadulása

révén (9). Az ECP-kezelés által fokozott shear stressz elősegíti a VEGF (vascular endothelial growth factor) és a PDGF (platelet derived growth factor) upregulációját, amelyek alapvetően fontosak az angiogenezisben (10, 11). Az ECP-kezelés csökkenti a keringő proinflammatorikus biomarkerek szintjét (12) és növeli a keringő endothel progenitor sejtek számát és kolóniaformáló kapacitását (13).

A perifériás hatások révén, az ECP-kezelésre javuló miokardiális perfúzió és csökkenő perifériás rezisztencia együttesen jó klinikai eredménnyel párosul. ECP-kezelést követően szignifikánsan nő a totális terhelés időtartama és az 1 mm-es ST-segmen-depresszió eléréséhez szükséges idő (18).

A kamrafunkcióra kifejtett hatás alapján az afterload csökkentésével és a vénás visszaáramlás fokozásával az ECP-kezelés akutan javítja a cardiac output-ot 25%-kal (22, 23).

Arra is vannak adatok, hogy a fent tárgyalt pozitív eredmények (mellkasi fájdalmak és nitráthasználat csökkentése, javuló terhelési tolerancia és quality of life, terhelés indukálta ST-segmen-depresszió eléréséhez szükséges idő, csökkenő perfúziós defektus) akár 12 hónapos követés során is megmaradnak, sőt a klinikai haszon a kezelést követően akár 2-5 évig is remélhető (1, 2).

Következtetések

Krónikus koszorúér-betegségben szenvedő, refrakter anginák miatt kezelt betegeinkben, akik az eddigi terápiás lehetőségeink mellett nem váltak panaszmentessé, új kezelési módot alkalmaztunk ECP-kezelés formájában. Az ECP-kezelés a 14 betegnél szövődménymentesen megtörtént. Az irodalmi adatoknak megfelelően egy noninvazív, jól tolerálható terápiás módszert ismertünk meg. Eredményeink alapján, amelyek korrelálnak nagyobb esetszámú ECP-központok és regiszterek eredményeivel, az ECP-kezelés hatására javult a szisztolés balkamra-funkció és a diasztolés funkcióban is pozitív változásokat tapasztaltunk.

Javultak a bal és jobb kamra longitudinális rostok funkciójára jellemző, jól reprodukálható echokardiográfiás paraméterek. A CSS anginaosztályban és a QoL-pontszámokban is markáns javulást tapasztaltunk, a betegek mellkasi fájdalmai jelentősen csökkentek vagy megszűntek a kezelés hatására. Továbbá javult a vesefunkciót jellemző GFR-érték és csökkent a BNP. Az egyéb előnyös változást mutató paramétereket, mint pl. a fejfájás megszűnése, impotencia és inkontinencia javulása, vízhajtóigény csökkenése, terhelhetőség javulása, a későbbiekben még nagyobb esetszám mellett kell értékelnünk. A fenti eredményeink megerősítik, hogy az ECP-kezelés jól megválasztott betegcsoportban, megfelelően kontrollált kezelés mel-

lett a krónikus koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél effektív kezelésnek bizonyul: javítja a bal kamra szisztolés és diasztolés funkcióját, csökkenti vagy megszünteti a mellkasi fájdalmakat és javítja a vese-funkciót, valamint a quality of life-ot.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Noviter Kft. támogatásával készült. Külön köszönjük az asszisztensnőket, Feckóné Csóti Edit és Szabó Judit áldozatkész munkáját.

Irodalom

- Braverman DL. Enhanced external counter pulsation: A novel therapy for angina. Complement Ther Clin Pract 2012; 18: 197–203.
- Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counter pulsation. Circulation 2002; 106: 1237–1242.
- Bonetti PO, Holmes DR, Lerman A, et al. Enhanced External Counter pulsation for Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1918–1925.
- Akhtar M, Wu GF, Du ZM, et al. Effect of external counter pulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. Am J Card 2006; 98: 28–30.
- Zhang Y, He X, Liu D, al. Enhanced external counter pulsation attenuates atherosclerosis progression through modulation of proinflammatory signal pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 773–780.
- Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, et al. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. Circulation 2002; 105: 213–217.
- Nichols WW, Estrada JC, Braith RW, et al. Enhanced external counter pulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1208–1214.
- Braith RW, Conti CR, Nichols WW, et al. Enhanced external counter pulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study. Circulation 2010; 122: 1612–1620.
- Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, et al. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischaemia. Cardiovasc Res 1999; 43: 44–57.
- Gan L, Miocic M, Doroudi R, et al. Distinct regulation of vascular endothelial growth factor in intact human conduit vessels exposed to laminar fluid shear stress and pressure. Biochem Biophys Res Commun 2000; 272: 490–496.
- Resnick N, Collins T, Atkinson W, et al. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting shear-stress-responsive element. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 4591–4595.
- Casey DP, Conti CR, Nichols WW, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease. Am J Cardiol 2008; 101: 300–302.
- Barsheshet A, Hod H, Shechter M, et al. The effect of external counterpulsation therapy on circulating endothelial progenitor cells in patients with angina pectoris. Cardiology 2008; 110: 160–166.
- Esmailzadeh M, Khaledifar A, Maleki M, et al. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic regional function after enhanced external counterpulsation therapy. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 120–126.
- Lawson WE, Hui JC, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol 1992; 70: 859–862.
- Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, et al. The International EECF Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. Clin Cardiol 2001; 24: 435–442.
- Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced Counterpulsation: cardiac or peripheral effect? Cardiology 1996; 87: 271–275.
- Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. ECP improves exercise tolerance, reduced exercise induced myocardial ischaemia and improves LV filling in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 93–99.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation 2003; 107: 149–158.
- Arora RR, Lopez S, Saric M, et al. Enhanced external counterpulsation improves systolic function by echocardiography in patients with coronary artery disease. Heart Lung 2005; 34: 122–125.
- ViaCare SC, External Counter pulsation Device Training Manual 2008.
- Cohen LS, Mullins CB, Mitchell JH, et al. Sequenced External counter pulsation and intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. Am J Cardiol 1973; 32: 656–661.
- Sigh H, Holmes DR Jr, Tajik AJ, et al. Noninvasive revascularisation by enhanced external counterpulsation: a case study and literature review. Mayo Clin Proc 2000; 75: 961–965.